

· 综述 ·

三阴性乳腺癌免疫检查点抑制剂治疗的研究进展

薛南方, 黄建军

贵州医科大学附属医院乳腺外科, 贵州 贵阳 55000

摘要: 三阴性乳腺癌是一种病理检测雌激素受体、孕激素受体和人表皮生长因子受体-2均为阴性的乳腺癌,具有强侵袭性、异质性、复发转移率高、预后较差等特点,对其临床治疗方案有限。近年来,免疫检查点抑制剂的临床研究在三阴性乳腺癌的治疗上取得较大进展,为患者提供了新的治疗选择。本文就近年来三阴性乳腺癌免疫检查点抑制剂治疗的研究进展作一综述。

关键词: 三阴性乳腺癌; 免疫检查点抑制剂; 程序性死亡受体1/程序性死亡受体配体1

中图分类号: R737.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2021)12-1695-05

乳腺癌是女性中最常见的癌症,国际癌症研究机构(IARC)统计显示,2020年女性乳腺癌超过肺癌,首次成为世界上最常见的癌症(占新发病例的11.7%)。全球有68.5万人死于乳腺癌,有230万例新发乳腺癌。乳腺癌是一种异质性疾病,包含不同生物学特性的亚型,有着独特的治疗和预后特点^[1]。三阴性乳腺癌(TNBC),具有不同于其他亚型乳腺癌的流行病学和临床病理特征,相比其他乳腺癌,有研究证明肿瘤浸润淋巴细胞(TILs)和程序性死亡配体1(PD-L1)在TNBC的肿瘤微环境中表达水平更高^[2]。研究发现免疫检查点抑制剂(ICIs)可以强化肿瘤特异性新抗原对特异性T细胞的激活,发挥抗肿瘤效应^[3],显著提高晚期恶性肿瘤患者的客观缓解率(ORR)和总生存期(OS)。本文就ICIs对TNBC治疗的研究进展作一综述。

1 TNBC 的概念

TNBC在免疫组化上具有的特征:雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)和人表皮生长因子受体(HER-2)均为阴性^[4]。乳腺癌的分型最早是由Perou等在2000年提出,Jiang等^[5]在2019年对TNBC进行了不同的研究与亚型划分。TNBC发病率占全部乳腺癌的15%~25%,在我国的发病率约为23.8%^[6]与ER阳性、PR阳性或HER-2阳性乳腺癌相比,TNBC预后更差。在一项对5万多名乳腺癌妇女的研究中,TNBC的5年生存率为77%,而相比之下,乳腺癌的5年生存率为93%^[7]。

2 TNBC 的治疗现状

2.1 手术治疗 TNBC患者可以在早期行保乳手术或者改良根治术治疗,曹志宇等^[8]研究显示,早期TNBC患者采取保乳手术治疗安全有效,与改良根治术相比,保乳手术可明显缩短术后恢复时间,减少手术并发症,提高患者术后生活质量。De-la-Cruz-Ku等^[9]纳入288例TNBC患者,其中采取保乳手

术患者111例,全乳房切除术患者177例,比较10年后两种手术方式的OS和无病生存期(DFS),结果保乳手术组患者的OS和DFS更好,保乳手术治疗对死亡风险和局部或远处复发风险有所降低,但差异无统计学意义。以上研究结果提示保乳手术治疗早期TNBC有一定的有效性。

2.2 新辅助化疗 化疗是TNBC主要的治疗方法,它不仅可以降低原发灶肿瘤的大小,降低术前肿瘤的分期,还可以为保乳或乳房切除术治疗创造更多机会,并改善TNBC患者的预后。目前TNBC新辅助治疗方案仍以蒽环类药物和紫杉类药物化疗为主。虽然TNBC对化疗敏感性高,但容易复发,且细胞毒性药物对心脏毒性作用大及不良事件的发生率较高。研究发现,肿瘤病灶中的白蛋白结合型紫杉醇(Nab-Paclitaxel)药物浓度高于普通紫杉醇。并在2015年圣安东尼会议上报道,在TNBC分组中,使用白蛋白紫杉醇组的病例完全缓解率明显高于普通紫杉醇组,白蛋白紫杉醇的毒副作用较普通紫杉醇轻^[10]。白蛋白紫杉醇的发现及运用,让TNBC患者从中获益。

2.3 放射治疗 研究显示保乳术后联合放射治疗能在可降低远处转移率,明显降低TNBC局部复发的风险,提高患者的DFS及OS^[11]。目前对TNBC放疗的研究热点多针对肿瘤组织的增敏靶点及放疗抵抗相关分子,如共同抑制血管内皮生长因子(VEGF)与细胞黏附因子整合素 $\alpha v \beta 3$ 来减少肿瘤的放射抵抗以及促进放疗增敏^[12-13];抑制趋化因子受体(CXCR4)和表皮生长因子受体(EGFR)的表达实现放疗增敏的疗效等。但因TNBC固有的治疗抵抗、肿瘤抵抗机制网络的复杂性以及单靶点的增敏剂效果较局限,TNBC的放疗方案仍有待研究。

3 TNBC 的免疫治疗

免疫治疗是一种新的肿瘤治疗模式,目前已运用于多种肿瘤的治疗,免疫治疗的主要机制是一方面通过改变肿瘤微

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2021.12.025

基金项目:贵州省卫生健康委科学技术基金项目(gzwbkj2020-1-098)

通信作者:黄建军, E-mail: h18985166863@163.com

环境,另一方面激活机体自身的免疫细胞发挥免疫功能,进而杀灭肿瘤细胞的作用。国内外学者对 TNBC 与免疫系统的相互作用及机制做了大量的研究,从 TILs 的发现、PD-L1 表达与预后的关系,到肿瘤微环境的探索,免疫系统在 TNBC 的发生、发展中起着重要的作用^[14]。相比其他亚型乳腺癌,TNBC 具有较高的基因组不稳定性及大量的非同义突变负荷,较其他类型乳腺癌的 TILs 浸润程度更高、PD-L1 表达也更丰富^[15]。ICIs 可以强化肿瘤特异性新抗原对特异性 T 细胞的激活,从而发挥抗肿瘤效应^[16]。在 2018 年,IMpassion130 研究^[17]结果在欧洲肿瘤内科学会(ESMO)会议上公布,证实了免疫治疗方案的疗效,标志着乳腺癌治疗正式跨入免疫治疗时代,免疫治疗成为了乳腺癌治疗探索的新方向。

3.1 肿瘤免疫微环境 肿瘤微环境是由多种细胞组成的复杂网络,包括成纤维细胞、免疫细胞、细胞外基质、可溶性分子以及脉管系统等,这些组成成分共同调控肿瘤的生长、侵袭与转移^[18],肿瘤免疫微环境通过多种途径影响肿瘤的发生和发展,例如影响肿瘤生物学特性筛选出更适合宿主微环境生存的肿瘤细胞、促进肿瘤血管生成以及调节肿瘤干细胞活性等。TNBC 可通过自身调控和代谢,驱动癌细胞恶性生长,形成特殊的肿瘤免疫微环境。

3.2 TILs TILs 是浸润在肿瘤微环境中的异质免疫细胞,具有影响预后和预测作用^[19],被认为是机体抗癌免疫监视机制的主要组成部分。TILs 由 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、巨噬细胞等不同类型的免疫细胞组成,TILs 可以通过启动炎症反应,影响肿瘤微环境向免疫刺激抗肿瘤环境的方向发展,TILs 与 TNBC 的良好预后有关^[20]。较高数量的 TILs 与生存改善相关,Loi 等^[21]在一项研究中提出,TILs 在乳腺癌肿瘤内基质中每增加 10%,可降低 27% 的病死率,在乳腺癌肿瘤基质中,TILs 每增加 10%,可降低 17% 的病死率,TILs 每增加 10% 与远处复发相对危险度降低相关。同样,在 Dieci 等^[22]学者的研究中得出结论:每增加 10% 的 TILs,TNBC 患者的死亡风险分别降低 18% (95% CI:0.68~0.99, $P=0.04$),大量 TILs 是远处复发的重要预测因子。有研究发现,细胞毒性 CD8⁺T 淋巴细胞、CD4⁺T 淋巴细胞分别是独立的有利预后因素^[23]。

Liu 等^[24]在多变量研究分析中证明了 CD8⁺T 淋巴细胞与 TNBC 预后良好相关。其作用机制是由肿瘤细胞表面主要组织相容性复合体(MHC) I 型分子提呈肿瘤抗原,由细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)识别了特异性抗原决定簇,在辅助性 T 细胞(Th)1 分泌的细胞因子作用下进一步增殖、分化成为具有特异性杀伤功能的效应 CTL,效应 CTL 可一方面通过释放颗粒酶及穿孔素使肿瘤细胞死亡,或者通过表达细胞凋亡相关膜表面分子 FasL、分泌 TNF- β ,分别和肿瘤细胞表面的 Fas 和 TNF-R 结合,从而激活细胞内 Caspase 系统诱导肿瘤细胞凋亡。

3.3 肿瘤突变负荷(TMB) TMB 一般指每兆碱基中被检测出的体细胞非同义突变的基因数目,突变包括碱基替换、基因编码错误、基因缺失错误或者基因插入,TMB 已被证实可预测多种肿瘤的免疫治疗疗效^[25]。研究认为,TMB 越高,机体免

疫原性越强,所产生的抗原数量和频率就会增加,使得 T 细胞对抗原进行识别并产生免疫应答^[26]。肿瘤基因突变的机制是肿瘤特异性突变基因可产生新的蛋白,MHC 递呈这些新的蛋白至肿瘤细胞表面形成肿瘤新抗原,然后被 CD8⁺T 细胞识别,进而产生免疫反应^[27]。研究表明,多种实体瘤接受程序性死亡受体 1(PD-1)抑制剂的有效率与 TMB 的表达呈线性关系,ICIs 可通过拮抗 T 细胞活化的抑制分子,促进 T 细胞对肿瘤识别,从而恢复抗肿瘤免疫反应^[28],TMB 的高表达联合 ICIs 在理论上可以增强抗肿瘤免疫效应,一项临床 III 期试验发现,TMB 水平高的非小细胞肺癌患者中采用纳武单抗(Nivolumab)治疗,其客观反应率和生存获益均显著优于化疗^[29]。

3.4 PD-1 与 PD-L1 PD-1 是表达于活化的免疫效应 T 细胞表面的抑制性跨膜受体,PD-1 可与其配体 PD-L1 和 PD-L2 结合达到抑制淋巴细胞的活化、促进调节性 T 细胞(Treg)生成的作用,从而抑制免疫应答。约 20% 的 TNBC 患者 PD-L1 表达阳性,明显高于非 TNBC 患者。PD-1 与 PD-L1 结合后,抑制 T 细胞活化所需基因及细胞因子的转录和翻译,最终发挥负性调节作用^[30]。肿瘤细胞主要通过上调 PD-L1 的表达,上调的 PD-L1 与肿瘤特异性 CD8⁺T 细胞表面的 PD-1 结合,进而抑制宿主免疫反应。一项纳入各亚型乳腺癌患者的 Meta 分析显示,PD-L1 过表达与 OS 呈负相关,其机制可能是 PD-L1 高表达促进了乳腺癌细胞的免疫逃逸^[16]。

帕博利珠单抗(Pembrolizumab)是靶向 PD-1 的人源化单克隆抗体,其机制是通过与 T 细胞上的 PD-1 结合,竞争性地阻断 PD-1 与肿瘤细胞上 PD-L1 的相互作用,促进免疫应答杀死肿瘤细胞。Pembrolizumab 已被美国食品药品监督管理局(FDA)批准应用于非小细胞肺癌、黑色素瘤等恶性肿瘤的临床治疗。KEYNOTE-012 研究显示,采用 Pembrolizumab 治疗的 27 例 TNBC 患者中,ORR 为 18.5% (95% CI: 6.3% ~ 38.1%)^[31]。KEYNOTE-086 研究显示,研究选入转移性 TNBC (mTNBC)患者 170 例,其中 PD-L1 阳性患者 105 例(61.8%),应用 Pembrolizumab 治疗的 ORR 为 5.7% (95% CI: 2.4% ~ 12.2%),疾病控制率(DCR)为 9.5% (95% CI: 5.1% ~ 16.8%),中位无进展生存期(mPFS)为 2.0 个月(95% CI: 1.9 ~ 2.0),6 个月生存率为 14.9%,中位总生存期(mOS)为 9.0 个月(95% CI: 7.6 ~ 11.2),6 个月生存率为 69.1%,103 例(60.6%)患者发生了与治疗相关的不良事件,其中 22 例(12.9%)为 3 级或 4 级不良事件^[32]。随后 Adams 等^[33]又将 Pembrolizumab 作为 mTNBC 患者的一线治疗方案进行临床试验。对比两个队列研究,研究结果显示较高水平 TILs 的患者 ORR 显著升高,TILs 水平与 Pembrolizumab 疗效明显相关。阿替利珠单抗(Atezolizumab)、阿利库单抗(Avelumab)和度伐利尤单抗(Durvalumab)均为 PD-L1 单克隆抗体,且 FDA 已获批这三种药物用于实体肿瘤的免疫治疗。Emens 等^[34]的研究,入组 116 例 TNBC 患者,在接受 Atezolizumab 作为一线治疗的患者中,ORR 为 24% (95% CI: 8.2 ~ 47.2),中位 OS 为 17.6 个月(95% CI: 10.2 ~ 不可估计)远高于二线或后续治疗患者的 ORR 和 OS。IMpsesion130 是一项随机、双盲、安慰剂对照、III

期试验 (NCT02425891),其目的是评估通过 Atezolizumab 联合白蛋白结合型紫杉醇 (nab-P) 作为一线用药来治疗不能切除、局部进展期或转移性 TNBC 的疗效^[17]。试验结果显示在 Atezolizumab 组 PD-L1 阳性肿瘤患者中位 OS 为 25.0 个月 (95% CI:19.6~30.7),明显高于安慰剂组的中位 OS。Emens 等^[34]的研究和 IMpsesion130^[17] 试验共同表明了 Atezolizumab 治疗 TNBC 的有效性,而 IMpsesion13 试验还证明了 Atezolizumab 联合 nab-P 治疗方案是 PD-L1 阳性的转移性 TNBC 患者的重要治疗选择。

Avelumab 是一种完全人源化针对抗 PD-L1 的 IgG1 单克隆抗体。一项来自 Ib 期 JAVELIN (MSB0010718C) 实体瘤试验^[35],入组既往使用蒽环类药物治疗的实体肿瘤并且 PD-L1 表达阳性的患者 900 例,试验结论表明单药 Avelumab 显示出可接受的安全性,患者从 Avelumab 中取得了临床获益。Xu 等^[36]通过临床前小鼠肿瘤模型进行 NhsuLL12 和 Avelumab 在不同肿瘤环境下的联合治疗,结果联合治疗相对于单一治疗增强了抗肿瘤效果,诱导了肿瘤特异性免疫记忆的产生,

并增强了细胞毒性 NK 细胞、CD8+T 细胞的增殖和 T-bet (T-box expressed in T cells) 的表达。此外,一组纳入 TNBC 患者的 Ib/2 期研究 (NCT02554812) 目前正在测试 Avelumab 与新的免疫疗法的结合。

为了确定 Durvalumab 和曲美木单抗 (Tremelimumab) 的 ORR,Santa-Maria 等^[37]在 2018 年进行了一项试验性研究,入选了 11 例 ER 阳性和 7 例 TNBC 患者,仅在 TNBC 患者中观察到应答 (ORR = 43%),试验结论为 Durvalumab 在 TNBC 中的临床受益率较高。2019 年,一项以 Durvalumab 为主要治疗药物治疗 TNBC 的随机 II 期研究^[38]结果显示 Durvalumab 改善了 82 例 TNBC 的 OS [5.4% (95% CI: 0.30~0.97), P = 0.037 7],且分别对比 PD-L1 阳性和 PD-L1 阴性的 TNBC 死亡比为 0.37 (95% CI:0.12~1.13) 和 0.49 (95% CI:0.18~1.34)。因此 Durvalumab 治疗 TNBC 是有效的,尤其对 PD-L1 阳性的 TNBC。

用于治疗 TNBC 的 ICI 类药物及联合用药相关临床试验结果如表 1 所示。

表 1 三阴性乳腺癌免疫治疗的临床试验

| 免疫检查点 | 药物 | 研究阶段 | 肿瘤亚型 | 结果 |
|-------|-----------------------------|------|-------|--|
| PD-L1 | Pembrolizumab | I | mTNBC | ORR = 18.5%, 95% CI: 6.3%~38.1% ^[53] |
| PD-L1 | Pembrolizumab | II | mTNBC | ORR = 5.3%, 95% CI: 2.7%~9.9% ^[46] |
| PD-L1 | Pembrolizumab | II | mTNBC | ORR = 21.4%, 95% CI: 13.9%~31.4% ^[47] |
| PD-L1 | Atezolizumab | I | TNBC | ORR = 24%, 95% CI: 8.2~47.2% ^[54] |
| PD-L1 | Atezolizumab+Nab-Paclitaxel | III | TNBC | mOS: 25.0 月, 95% CI: 19.6~30.7 ^[15] |
| PD-L1 | Avelumab | Ib | TNBC | ORR = 5.2%, 95% CI: 1.1%~14.4% ^[52] |
| PD-L1 | Durvalumab+Tremelimumab | 试点研究 | TNBC | ORR = 43% ^[51] |
| PD-L1 | Durvalumab | II | TNBC | 5.4%, 95% CI: 0.30~0.97 ^[38] |

3.5 细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (CTLA4) CTLA-4 是一种白细胞分化抗原,与 CD28 同源,与之相同的,PD-1 也是 CD28 的同源分子,因此 PD-1 与 CTLA-4 同为依赖 CD28 的 T 细胞共抑制受体^[39],参与免疫反应的负调节^[40],在正常情况下,T 细胞被大量激活后,CTLA-4 在细胞膜上通过上调表达来下调 T 细胞的功能,途径包括通过与 CD28 竞争其配体 B7 来阻止共刺激,也通过诱导 T 细胞周期阻滞^[41],另外 CTLA-4 也可与树突状细胞上的 CD80 和 CD86 结合,进而阻止 T 细胞介导的免疫应答。2011 年美国 FDA 批准抗 CTLA-4 抗体伊匹木单抗 (Ipilimumab) 用于治疗转移性黑色素瘤。CTLA-4 抗体抗肿瘤机制是通过阻断 TME 通路中的叉头状/翼状螺旋转录因子 3+ (FOXP3+) 调节性 T 细胞,使 T 细胞扩增,增强肿瘤细胞的排斥反应,从而诱导抗肿瘤免疫^[42]。FOXP3+ 是发挥肿瘤抑制功能的关键因子,CD4⁺FOXP3-T 细胞是重要的抗肿瘤免疫细胞,而增加肿瘤组织中 CD4⁺FOXP3-T 细胞的数量能提高抗 PD-1/抗 CTLA-4 联合治疗的疗效,而同时阻断 PD-1 和 CTLA-4 可同时激活 CD4⁺FOXP3-T 细胞和 CD8⁺T 细胞^[43]

4 ICI 联合其他方法治疗

虽然大量研究发现 ICI 对 TNBC 患者治疗有效,但 ICI 单药治疗乳腺癌仅使少数患者获益。研究表明,CTLA-4 和 PD-1/PD-L1 可与其他抗癌手段联合,如化疗、靶向治疗、放射

治疗等来改变肿瘤微环境增加抗肿瘤效应。IMpassion130 研究和 KEYNOTE-355 研究在转移性 TNBC 一线治疗中均显示出 ICI 治疗联合化疗的生存获益^[17,44]。一些学者在非小细胞肺癌和黑色素瘤患者的试验表明,化疗与 Ipilimumab 联合使用是安全的,但也存在化疗与 Ipilimumab 联合使用时可增加特异性副作用,如过敏性肠炎^[45],放射治疗已被证明可产生许多潜在有益的免疫效应,比如放射治疗可增加细胞因子的释放、促进抗原提呈以及刺激 T 细胞的应答,增强 CTLA-4 和 PD-1 抑制剂的疗效^[46]。另有研究表明 CTLA-4 抑制剂也与其他免疫学药物一起使用,如吡喹酮 2,3-双加氧酶抑制剂 (INCB024360)、溶瘤病毒和粒-巨噬细胞集落刺激因子,也取得了令人鼓舞的效果^[47-48]。ICI 联合靶向治疗也是近几年的研究热点,曲妥珠单抗治疗可通过改变肿瘤微环境来增强 PD-L1 的表达,PANACEA 试验运用曲妥珠单抗联合 Pembrolizumab 治疗乳腺癌患者,结论为 PD-L1 阳性亚组患者的 ORR (15%) 较阴性亚组的 0% 更高^[49]。

5 结 语

由于与其他分型乳腺癌不同,TNBC 具有复发率高、易转移且肿瘤微环境中 PD-L1 表达阳性等特性,导致 TNBC 患者预后较其他类型乳腺癌更差,5 年生存率更低,因此目前 TNBC 的治疗成为乳腺癌治疗中的一大难题。免疫治疗作为

实体肿瘤治疗手段之一,具备免疫记忆强、特异性高、抗肿瘤效应高等特点,并且近十年,针对 TNBC 的免疫治疗方案逐渐成熟,特别是 ICI 相关临床试验的积极开展,给 TNBC 患者带来了新希望。虽然免疫治疗在黑色素瘤、非小细胞肺癌的治疗中已非常成熟,但乳腺癌的免疫治疗研究还处于基础阶段,针对治疗的毒副作用、不良反应、特定人群、免疫治疗相关的生物标志物以及免疫治疗药物等问题,还需要更深入的临床研究和得到更确切的数据支撑。相信,在乳腺癌“精准治疗”和“个体化治疗”的今天,随着对 TNBC 免疫治疗研究的不断深入,会更有完善治疗方案给更多的乳腺癌患者带来福音。

参考文献

- [1] Lam SW, Jimenez CR, Boven E. Breast cancer classification by proteomic technologies: current state of knowledge [J]. *Cancer Treat Rev*, 2014, 40(1): 129-138.
- [2] Buisseret L, Garaud S, de Wind A, et al. Tumor-infiltrating lymphocyte composition, organization and PD-1/ PD-L1 expression are linked in breast cancer [J]. *OncoImmunology*, 2017, 6(1): e1257452.
- [3] Sato K, Koyasu M, Nomura S, et al. Mutation status of RAD51C, PALB2 and BRIP1 in 100 Japanese familial breast cancer cases without BRCA1 and BRCA2 mutations [J]. *Cancer Sci*, 2017, 108(11): 2287-2294.
- [4] Allred DC, Carlson RW, Berry DA, et al. NCCN task force report: estrogen receptor and progesterone receptor testing in breast cancer by immunohistochemistry [J]. *J Natl Compr Cancer Netw*, 2009, 7 Suppl 6: S1-S21.
- [5] Jiang YZ, Ma D, Suo C, et al. Genomic and transcriptomic landscape of triple-negative breast cancers: subtypes and treatment strategies [J]. *Cancer Cell*, 2019, 35(3): 428-440.e5.
- [6] Milioli HH, Tishchenko I, Riveros C, et al. Basal-like breast cancer = molecular profiles, clinical features and survival outcomes [J]. *BMC Med Genomics*, 2017, 10(1): 19.
- [7] Stover DG, Winer EP. Tailoring adjuvant chemotherapy regimens for patients with triple negative breast cancer [J]. *Breast*, 2015, 24(Suppl 2): S132-S135.
- [8] 曹志宇, 张庆军, 吴有军, 等. 早期三阴性乳腺癌保乳手术治疗的临床效果 [J]. *解放军医学杂志*, 2020, 45(9): 986-989.
- [9] De-la-Cruz-Ku G, Valcarcel B, Morante Z, et al. Breast-conserving surgery vs. total mastectomy in patients with triple negative breast cancer in early stages: a propensity score analysis [J]. *Breast Dis*, 2020, 39(1): 29-35.
- [10] Untch M, Jackisch C, Schneeweiß A, et al. A randomized phase III trial comparing neoadjuvant chemotherapy with weekly nanoparticle-based paclitaxel with solvent-based paclitaxel followed by anthracycline/cyclophosphamide for patients with early breast cancer (Gepar-Septo); GBG 69 [J]. *Cancer Research*, 2015, 75(9 Supplement): S2-07.
- [11] Abdulkarim BS, Cuartero J, Hanson J, et al. Increased risk of locoregional recurrence for women with T1-2N0 triple-negative breast cancer treated with modified radical mastectomy without adjuvant radiation therapy compared with breast-conserving therapy [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(21): 2852-2858.
- [12] Xu W, Luo T, Li P, et al. RGD-conjugated gold nanorods induce radiosensitization in melanoma cancer cells by downregulating $\alpha(v)\beta_3$ expression [J]. *Int J Nanomedicine*, 2012, 7: 915-924.
- [13] Hall H, Hubbell JA. Matrix-bound sixth Ig-like domain of cell adhesion molecule L1 Acts as an angiogenic factor by ligating $\alpha v\beta_3$ -integrin and activating VEGF-R2 [J]. *Microvasc Res*, 2004, 68(3): 169-178.
- [14] Marra A, Viale G, Curigliano G. Recent advances in triple negative breast cancer: the immunotherapy era [J]. *BMC Med*, 2019, 17(1): 90.
- [15] Wimberly H, Brown JR, Schalper K, et al. PD-L1 expression correlates with tumor-infiltrating lymphocytes and response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer [J]. *Cancer Immunol Res*, 2015, 3(4): 326-332.
- [16] Wang CJ, Zhu HJ, Zhou YD, et al. Prognostic value of PD-L1 in breast cancer: a meta-analysis [J]. *Breast J*, 2017, 23(4): 436-443.
- [17] Schmid P, Adams S, Rugo HS, et al. Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(22): 2108-2121.
- [18] Hui L, Chen Y. Tumor microenvironment: Sanctuary of the devil [J]. *Cancer Lett*, 2015, 368(1): 7-13.
- [19] Denkert C, von Minckwitz G, Darb-Esfahani S, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3771 patients treated with neoadjuvant therapy [J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(1): 40-50.
- [20] Stanton SE, Disis ML. Clinical significance of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer [J]. *J Immunother Cancer*, 2016, 4: 59.
- [21] Loi S, Michiels S, Salgado R, et al. Tumor infiltrating lymphocytes are prognostic in triple negative breast cancer and predictive for trastuzumab benefit in early breast cancer: results from the FinHER trial [J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(8): 1544-1550.
- [22] Dieci MV, Mathieu MC, Guarneri V, et al. Prognostic and predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes in two phase III randomized adjuvant breast cancer trials [J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(8): 1698-1704.
- [23] Matsumoto H, Thike AA, Li H, et al. Increased CD4 and CD8-positive T cell infiltrate signifies good prognosis in a subset of triple-negative breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2016, 156(2): 237-247.
- [24] Liu S, Lachapelle J, Leung S, et al. CD8+ lymphocyte infiltration is an independent favorable prognostic indicator in basal-like breast cancer [J]. *Breast Cancer Res*, 2012, 14(2): R48.
- [25] Chalmers ZR, Connelly CF, Fabrizio D, et al. Analysis of 100,000 human cancer genomes reveals the landscape of tumor mutational burden [J]. *Genome Med*, 2017, 9(1): 34.
- [26] Hellmann MD, Nathanson T, Rizvi H, et al. Genomic features of response to combination immunotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer [J]. *Cancer Cell*, 2018, 33(5): 843-852.e4.
- [27] Fumet JD, Truntzer C, Yarchoan M, et al. Tumor mutational burden as a biomarker for immunotherapy: Current data and emerging concepts [J]. *Eur J Cancer*, 2020, 131: 40-50.

- [28] Yarchoan M, Hopkins A, Jaffee EM. Tumor mutational burden and response rate to PD-1 inhibition [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(25): 2500-2501.
- [29] Carbone DP, Reck M, Paz-Ares L, et al. First-line nivolumab in stage IV or recurrent non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(25): 2415-2426.
- [30] Bousiotis VA. Molecular and biochemical aspects of the PD-1 checkpoint pathway [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(18): 1767-1778.
- [31] Nanda R, Chow LQ, Dees EC, et al. Pembrolizumab in patients with advanced triple-negative breast cancer: phase Ib KEYNOTE-012 study [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(21): 2460-2467.
- [32] Adams S, Schmid P, Rugo HS, et al. Phase 2 study of pembrolizumab (pembro) monotherapy for previously treated metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC): Keynote-086 cohort A [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(15 suppl): 1008.
- [33] Adams S, Loi S, Toppmeyer D, et al. Phase 2 study of pembrolizumab as first-line therapy for PD-L1-positive metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC): Preliminary data from Keynote-086 cohort B [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(15 suppl): 1088.
- [34] Emens LA, Cruz C, Eder JP, et al. Long-term clinical outcomes and biomarker analyses of atezolizumab therapy for patients with metastatic triple-negative breast cancer: a phase I Study [J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(1): 74-82.
- [35] Kelly K, Parel M, Infante JR, et al. Abstract CT132: Safety of avelumab MSB0010718C, an anti-PD-L1 antibody; updated analysis from the phase Ib JAVELIN solid tumor trial [J]. *Cancer Res*, 2016, 76(14 Suppl): CT132.
- [36] Xu C, Zhang Y, Rolfe PA, et al. Combination therapy with NHEK12 and avelumab (anti-PD-L1) enhances antitumor efficacy in preclinical cancer models [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(19): 5869-5880.
- [37] Santa-Maria CA, Kato T, Park JH, et al. A pilot study of durvalumab and tremelimumab and immunogenomic dynamics in metastatic breast cancer [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(27): 18985-18996.
- [38] Dalenc F, Garberis I, Filleron T, et al. Abstract GS3-02: Durvalumab compared to maintenance chemotherapy in patients with metastatic breast cancer; results from phase II randomized trial SAFIRO2-IMMUNO [C] // 2019 San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, Texas, 2019.
- [39] Marin-Acevedo JA, Soyano AE, Dholaria B, et al. Cancer immunotherapy beyond immune checkpoint inhibitors [J]. *J Hematol Oncol*, 2018, 11(1): 8.
- [40] Kassardjian A, Shintaku PI, Moatamed NA. Expression of immune checkpoint regulators, cytotoxic T lymphocyte antigen 4 (CTLA-4) and programmed death-ligand 1 (PD-L1), in female breast carcinomas [J]. *PLoS One*, 2018, 13(4): e0195958.
- [41] Qureshi OS, Zheng Y, Nakamura K, et al. Trans-endocytosis of CD80 and CD86: a molecular basis for the cell-extrinsic function of CTLA-4 [J]. *Science*, 2011, 332(6029): 600-603.
- [42] Song DG, Ye Q, Poussin M, et al. Effective adoptive immunotherapy of triple-negative breast cancer by folate receptor-alpha redirected CAR T cells is influenced by surface antigen expression level [J]. *J Hematol Oncol*, 2016, 9(1): 56.
- [43] Beavis PA, Henderson MA, Giuffrida L, et al. Dual PD-1 and CTLA-4 checkpoint blockade promotes antitumor immune responses through CD4⁺ Foxp3⁻ cell-mediated modulation of CD103⁺ dendritic cells [J]. *Cancer Immunol Res*, 2018, 6(9): 1069-1081.
- [44] Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, et al. KEYNOTE-355 Investigators. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer: a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial [J]. *Lancet*, 2020, 396(10265): 1817-1828.
- [45] Weber J, Hamid O, Amin A, et al. Randomized phase I pharmacokinetic study of ipilimumab with or without one of two different chemotherapy regimens in patients with untreated advanced melanoma [J]. *Cancer Immunol*, 2013, 13: 7.
- [46] Deng L, Liang H, Burnette B, et al. Irradiation and anti-PD-L1 treatment synergistically promote antitumor immunity in mice [J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(2): 687-695.
- [47] Gibney G, Hamid O, Gangadhar TC, et al. Preliminary results from a phase 1/2 study of INCB024360 combined with ipilimumab (ipi) in patients (pts) with melanoma [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32 Suppl: abstr 3010.
- [48] Puzanov I, Milhem M, Andtbacka R, et al. Primary analysis of a phase 1b multicenter trial to evaluate safety and efficacy of talimogene laherparepvec (T-VEC) and ipilimumab (ipi) in previously untreated, unresected stage IIIB-IV melanoma [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32 suppl: abstr 9029.
- [49] Loi S, Giobbeurder A, Gombos A, et al. Abstract GS2-06: Phase Ib/II study evaluating safety and efficacy of pembrolizumab and trastuzumab in patients with trastuzumab-resistant HER2-positive metastatic breast cancer; results from the PANACEA (IBCSG45-13/BIG 4-13/KEYNOTE-014) study [J]. *Cancer Res*, 2018, 78(4 Suppl): Abstract nrGS2-06.

收稿日期: 2021-04-21 修回日期: 2021-05-26 编辑: 石嘉莹